

PRECURSORES DE GLICOSAMINOGLICANOS EN LA REGENERACION ARTICULAR DESPUES DE UN TRAUMA IATROGENICO EN CANES

(1) Alceu Gaspar Raiser (2) Roberto López de Souza

(1) Médico Veterinario, Profesor Titular, Departamento Clínica de Pequeños Animales, Centro de Ciencias Rurales, Universidad Federal de Santa María.

97105-900 Santa María, RS.

(2) Médico Veterinario, Post graduando en Medicina Veterinaria, Área de Cirugía, Univ. Federal de Santa María.

RESUMEN: el tejido cartilaginoso es causa de preocupación, particularmente para los cirujanos ortopedistas por sus características de reparación.

La sustancia básica del cartílago articular tiene como constituyentes primario a los glicosaminoglicanos "GAGS" de los cuales el condroitín 4-sulfato y el condroitín 6-sulfato son los más comunes en los animales adultos.

En este experimento fue evaluada la acción de precursores de los GAGS en la regeneración de lesiones iatrogénicas realizadas en forma de trocleoplastia articular por la técnica de ablación.

Fueron utilizados 24 canes adultos y clínicamente saludables, separados en cuatro grupos de igual número. Los canes de los grupos 1,2 y 3 recibieron un tratamiento con precursores de GAGS administrados por vía oral, con la intención de estimular la regeneración articular por un período de 30 (grupo 1), 60 (grupo 2) y 90 días (grupo 3). Los canes del grupo 4 fueron sometidos solamente a la intervención quirúrgica y considerados testigos.

Los animales fueron evaluados clínicamente, en cuanto al uso funcional del miembro y grado de claudicación, y sometidos a evaluación macroscópica. En los canes tratados fue evidenciada una formación de tejido cicatrizal liso, blanco-ceniza recubriendo el lugar de la lesión, en cuanto que en los grupos testigos esa proliferación fue significativamente inferior.

INTRODUCCION

El cartílago articular recubre la superficie articular de los huesos largos y provee una capa protectora que proporciona el movimiento articular (BUCKWALTER et.al 1990). El tejido cartilaginoso está compuesto por una sustancia fundamental, delgadas fibras colágenas y tres tipos celulares: condroblasto, condrocito y condroplasto. Los dos primeros son considerados un mismo tipo celular en diferentes estadios de desarrollo. El cartílago articular posee una alta concentración de proteoglicanos, los cuales son importantes en la función normal del tejido. Los proteoglicanos están formados de una cadena proteica central conteniendo glicosaminoglicanos sulfatados (gag-s) bordeado por dos cadenas laterales de condroitín sulfato y queratán sulfato.

Estudios revelaron que los gag-s poseen 3 sub-estructuras antigénicamente distintas. Estas son: condroitín rico en sulfato, queratán rico en sulfato, y regiones unidas por ácido hialurónico (ALWAN et.al. 1990). La sustancia básica tiene como constituyentes primarios a los glicosaminoglicanos (gag-s), de los cuales el condroitín 4-sulfato y el condroitín 6-sulfato son los más comunes en los animales adultos. Secretados por las células cartilaginosas, los gag-s forman complejos con los núcleos proteicos para formar los proteoglicanos. Estos agregados, unidos al ácido hialurónico formando, poseen la función de estabilizar y definir el volumen de la matriz y de las fuerzas compresivas sobre la misma. La estabilidad de la matriz está dada por la ligación química de los proteoglicanos al ácido hialurónico y a las fibras colágenas (BANKS, 1992).

El cartílago no posee inervación, es avascular y alinfático. Su nutrición se realiza por un sistema de difusión. Los nutrientes difunden desde los vasos situados en el periostio hacia el líquido sinovial y, entonces, a través de la densa matriz hacia las células (TRIPPEL & MANKIN, 1993). La mantención del cartílago es responsabilidad del condrocito, que remueve y sustituye los componentes amorfos y fibrosos, y adiciona los gag-s altamente sulfatados a la matriz (BANKS, 1992). La vascularización del periostio, junto al cartílago articular es indirectamente fuente de líquido sinovial y así, la mayor fuente de nutrición para el cartílago. La mayoría de los agentes terapéuticos atraviesan el filtro sinovial (RODKEY & Mc. KINNEY, 1993).

El funcionamiento bio-mecánico del tejido articular es muy dependiente de la regulación dinámica de los componentes de la matriz extracelular por las células residentes en el cartílago denominados condrocitos (KUETTNER, 1992). Los condrocitos hacen el balance de secreción y degradación del colágeno y proteoglicanos componentes de la matriz fundamental.

Cuando la superficie articular es agredida ocurre un desbalance, resultando en una pérdida de la red formadora de matriz y apareciendo un defecto en la superficie articular (BUCKWALTER et.al., 1990).

Se cree que el uso de sustancias condroprotectoras, cuya composición incluya la presencia de Metionina, Glutamina, Glicosamina, Arginina y Cisteína estimule la biosíntesis de glicosaminoglicanos y favorezca la regeneración articular en lesiones de origen traumático.

GLADE (1990) utilizó gag-s de bajo peso molecular para estimular la producción de colágeno, síntesis de glicosaminoglicanos por los condrocitos mantenidos en cultivo celular. Las células provenientes de animales artríticos presentaron mayor sensibilidad a la estimulación por gag-s que células provenientes de animales normales; de todas maneras, la adición de gag-s a un cultivo celular inhibió la concentración de colágeno y glicosaminoglicanos. Resultados semejantes fueron encontrados por CARON et.al. (1991) que obtuvo no solamente una inhibición sino también una reducción de la tasa de colágeno y proteoglicanos en cultivo de células cartilaginosas de equinos.

Alteraciones bioquímicas del cartílago de rodillas de canes adultos, uno con osteoartritis natural y tres con osteoartritis inducida por sección de ligamento cruzado anterior, fueron estudiadas. Los canes fueron sacrificados en los tiempos de 3, 6, 9 y 48 semanas. El cartílago de la rodilla contra-lateral fue utilizado como control. Las rodillas osteoártríticas presentaron un cartílago de más espesor y más hidratado que los controles, los proteoglicanos fueron más fácilmente extraídos y se encontró una mayor proporción de galactosamina y glicosamina. Estas alteraciones ya estaban presentes en los canes sacrificados en el tiempo de 3 semanas. Este resultado sugiere que en respuesta a un mecanismo de stress, los condrocitos sintetizan más condroitín sulfato que queratán sulfato, lo que normalmente ocurre en el cartílago inmaduro (McDEVITT & MUIR, 1976).

RESBURGO et.al. (1980) investigaron los efectos de una fórmula combinada de precursores de mucopolisacáridos en 42 canes portadores de artrosis, 6 portadores de displasia coxo-femoral y 5 con displasia y artrosis. Los autores realizaron un seguimiento clínico y radiográfico y obtuvieron resultados positivos en el 98% de los casos, siendo en un 72% altamente significativo.

WERNER et.al. (1984) efectuaron un estudio sobre la regeneración articular, después de lesiones iatrogénicas superficiales y profundas, en canes en crecimiento. El examen anatómo-patológico, realizado después de 12 semanas evidenció apenas una moderada capacidad de regeneración, donde fue detectado un aumento de la actividad mitótica con proliferación de condrocitos y presencia de metaplasia cartilaginosa.

En el pasado, se creía que las heridas en la superficie del cartílago articular no podían cicatrizar pues, debido a su estado avascular no ocurriría una reacción inflamatoria, mediada por vasos sanguíneos que prepara los diferentes tejidos para una granulación y reparación (TRIPPEL & MANKIN, 1993). Recientes estudios realizados con biología molecular indican que la reparación de defectos totales del cartílago articular son primeramente llenados con células derivadas del hueso, con alto nivel de colágeno tipo I y osteonectina, en tanto superficialmente es observada una lenta transición a partir del coágulo de fibrina de células mesenquimáticas indiferenciadas conteniendo colágeno tipo III. Este tejido subsecuentemente se transforma en tejido fibrocartilaginoso con pequeños grupos de células convirtiéndose en un aparente y

correcto fenotipo condrocítico. Esta baja transformación del nivel de colágeno tipo II sugiere por ende que insuficientes cantidades de importantes factores reguladores o células progenitoras están presentes en el tejido de reparación, tal vez en el futuro, tales factores puedan ser administrados en la articulación como nuevos métodos terapéuticos (METSARANTA Et al., 1996)

NAKAJIMA et al. (1998) estudiaron lesiones articulares en rodillas de conejos y efectuaron estudios bioquímicos sobre los efectos de diferentes factores de crecimiento en la cicatrización articular. Según ellos está bien definido que un defecto en el cartílago articular es reparado por tejido fibrocartilaginoso, que derivan de células mesenquimáticas indiferenciadas de médula. Verificaron que en la sexta semana después del traumatismo articular hubo aumento en el contenido de glicosaminoglicanos y en la síntesis de proteoglicanos estimulados por factores de crecimiento.

Estudios realizados por RASHMIR-RAVEN et al. (1992) revelaron que los GAGS tienen el poder de inhibir tanto a la vía clásica, como a la vía alternativa de la cascada del complemento y causan depresión en los componentes del complemento. De esta forma previenen el desarrollo de la artritis experimentalmente inducida en muchas especies. Efectos terapéuticos de los glicosaminoglicanos en el tratamiento de la artritis química, como degenerativa y traumática puede ser atribuida predominantemente a la inhibición de la actividad del complemento. Los proteoglicanos tienen la habilidad de "barrer" radicales libres, disminuir la liberación de prostaglandinas E2. Los proteoglicanos degradan enzimas liso somáticas derivadas de los leucotrienos e inhiben proteasas. Aunque los GAGS disminuyen la destrucción de proteoglicanos y colágeno, esto también resulta en la producción de glicosaminoglicanos de alto peso molecular por los condrocitos y aumentan la síntesis de ácido hialurónico por las células sinoviales (CLARK, 1991).

Un método para cuantificación de GAGS en el cartílago articular fue desarrollado por KIVIRANTA et al (1985) y utiliza como colorante la safranina O, que tiene especial afinidad por los glicosaminoglicanos. Fueron realizadas comparaciones entre este estudio y concentraciones de GAGS por digestión enzimática, los resultados revelaron una máxima correlación entre ambos estudios revelando ser la coloración por la safranina un estudio seguro para la localización y cuantificación de GAGS en el cartílago articular.

Las técnicas de trocleoplastia causan trauma iatrogénico al cartílago articular. La técnica de trocleoplastia por ablación es una técnica de las más simples y consiste en la remoción de cartílago articular y uno a dos milímetros de hueso subcondral, en el surco troclear (ARNOCZKY & TARVIN, 1990; VASSEUR, 1993). El defecto es llenado por tejido conectivo laxo bien vascularizado, altamente celular que posteriormente se organiza en tejido conectivo fibroso denso que recuerda a fibrocartílago (VASSEUR, 1993).

Los mecanismos por los cuales los glicosaminoglicanos pueden minimizar las pérdidas de cartílagos lesionados o portadoras de DAD no están completamente esclarecidos (GLADE, 1990). Así, fue objetivo de este trabajo verificar la capacidad de regeneración del cartílago articular, con el empleo de precursores biológicos necesarios para la biosíntesis de glicosaminoglicanos sulfatados y no sulfatados, polímeros éstos necesarios para la síntesis y la manutención de este tipo de tejidos

MATERIALES Y MÉTODOS.

Fueron utilizados 24 canes clínicamente sanos, adultos, pesando entre 18 y 28 kilos, provenientes del bioterio central de la Universidad Federal de Santa María. Todos los animales fueron sometidos a trocleoplastia troclear de fémur, por dos técnicas, por resección y por ablación en uno de los miembros pélvicos.

Grupo I: seis canes sometidos a trocleoplastia por ablación observados como testigos.

Grupo II: seis canes sometidos a trocleoplastia por ablación, todos recibieron tratamientos con Osteocart¹ en una dosis de un comprimido rosa por la mañana y un comprimido rosado y uno verde por la tarde durante treinta días.

Grupo III: seis canes sometidos a trocleoplastia por ablación recibieron la misma dosis de Osteocart 70 CuZn por 60 días.

Grupo IV: seis canes sometidos a trocleoplastia por ablación, recibiendo Osteocart 70 CuZn por 90 días.

Osteocart 70 CuZn presenta en su composición los siguientes elementos:

- Comprimido rosado: 40 mg. de DL-Metionina; 10 mg. de L-Cisteína; 10 mg. de Cl H Arginina; 4 mg. de Histidina; 4 mg. Cl H Betaína; 16 mg. de L-Glutamina; 4 mg. de Cl H Piridoxina (B6); 16 mg. de D-Glucosamina; excipientes c.s.p. 400 mg.
- Comprimido verde: 10mg de Gluconato de cobre; 20mg de Gluconato de magnesio; 16mg de Gluconato de manganeso; 30mg de gluconato de zinc y excipiente c.s.p. 400mg.

Preparación de los animales.

Cada can fue sometido a un período de adaptación de una semana, durante la cual fueron examinados, desparasitados y controlados por hemograma. Treinta minutos antes del inicio de la cirugía cada animal fue tranquilizado mediante la administración de 0,2 mg/kg de acepromacina y 0,05 mg/kg de Fentanilo; en este momento también recibieron profilaxia antibiótica con Ampicilina sódica en dosis de 20 mg/kg, ambos administrados por vía endovenosa. A continuación fue efectuada una tricotomía en la región comprendida entre 1/3 proximal del coxal y 1/3 distal de la pierna.

Durante la operación:

Todos los animales fueron sometidos al siguiente protocolo. En la sala de cirugía cada animal fue canalizado en la vena cefálica, por la que fue aplicada solución de Ringer-Lactato para reposición hidroelectrolítica durante la cirugía. A continuación, recibieron inducción anestésica con Tiopental sódico (10 mg/kg) y después de la abolición del reflejo oro-traqueal fueron intubados y mantenidos con ventilación mecánica con oxígeno. El mantenimiento de la anestesia fue efectuado con Halotano vaporizado en circuito no re-inhalatorio.

Después de la contención en el decúbito dorsal en la mesa de cirugía, el área operatoria fue sometida a asepsia por el esquema Alcohol-Yodo-Alcohol y delimitada por paños de campo esterilizados. El abordaje de la articulación fémoro-tibio-rotuliana fue realizada conforme a la técnica descrita en PIEREMATTEI & GREELEY (1966).

Una vez luxada la patela, y expuesta la articulación del fémur, fue hecha la remoción de un segmento de cartilago articular (0,4 x 1,2 cm.) hasta el hueso sub-condral con una broca odontológica adaptada a una perforación de alta rotación (30.000 r.p.m.).

En la secuencia la articulación fue irrigada abundantemente con solución salina y efectuada la reducción de la luxación patelar. La cápsula articular fue reconstituida con hilo de mononylon 3-0 en sutura de sultán. Los planos subyacentes fueron aproximados con puntos aislados simples, con el mismo hilo. La piel fue suturada con puntos de Kirshner, también con hilo de mononylon.

En el post-operatorio los animales recibieron vendaje en la articulación femoro-tibio-patelar y limpieza de la herida quirúrgica hasta los 7 días, cuando fueron retirados los puntos. Como medicación analgésica, recibieron morfina en una dosis de 0,1 mg/kg, dos veces al día por vía intramuscular en los 3 primeros días y anti-inflamatorio no esteroide (Flunixin

¹ Osteocart 70 CuZn: Labyes Especialidades Veterinarias. Int. Abel Costa 833, Morón Pcia. de Bs.As. Argentina.

Meglumine) en una dosis de 1,1 mg/kg, vía subcutánea una vez al día durante los 3 días siguientes.

Las intervenciones fueron realizadas en el bloque de cirugía experimental de la Universidad Federal de Santa María.

Evaluación Clínica:

Después de la cirugía, los animales fueron examinados diariamente, prestando atención a la adaptación post-quirúrgica. El retorno a la deambulacion fue evaluado atribuyéndose conceptos conforme el grado de recuperacion basado en los parámetros presentados en el Cuadro 1.

Cuadro 1- Características de deambulacion en grados correspondientes para la evaluacion clínica post-operatoria de canes sometidos a auto e isotransplante de tendón conservado en Glicerina.

GRADO	DESCRIPCION
I	No usa ni apoya el miembro.
II	Uso y apoyo infrecuente del miembro en la estacion y en el caminar. No sustenta el peso en la extremidad afectada, elevándolo al correr.
III	Uso claudicante del miembro en estacion y al caminar. Sustentacion parcial del peso en la extremidad afectada, elevándolo al correr.
IV	Camina sin claudicar. Normal estacion. Claudica al correr, sin elevar el miembro.
V	Uso funcional del miembro.

Modificado de TUDURY & RAISER (1985)

Todos los animales fueron mantenidos en jaulas individuales durante la primera semana de post-operatorio. A partir de allí, fueron mantenidos grupos de seis, en caniles colectivos que median 16 m², sin restriccion al ejercicio. Fueron alimentados dos veces al día con racion comercial balanceada. Al finalizar el período de observacion, todos los canes fueron sacrificados con una sobredosis de barbitúricos, administrados por vía endovenosa. Fueron entonces enviados al Depto. de patologia veterinaria, donde se realizaron las necropsias y evaluacion macroscópica. Todas las articulaciones fueron fotografiadas, las muestras fueron fijadas en formol neutro al 10 %. Ese material será resguardado para su procesamiento, descalcificado con solucion de ácido nítrico al 10 % por un período de 48 hs, posteriormente será fragmentado e incluido en Parafina, cortado a 6 micrones, coloreado por la técnica de safranina 0 y verde rápido y posteriormente será examinado en microscopio óptico con 400 X de aumento.

La evaluacion de los resultados histológicos se realizará sin que el examinador tenga conocimiento de la distribucion de las muestras por grupo. Los cortes de cartilago articular se evaluarán conforme al grado de intensidad de coloracion por la safranina 0, graduada de 0 (sin coloracion) a 4 (máxima coloracion). Un corte de cartilago traqueal se utilizará como control positivo para el pigmento. Un grado común se dará para cada lámina, a partir de 3 muestras. El tejido neoformado en el lugar de la erosion será también graduado de acuerdo con sus características microscópicas: grado 0=tejido normal; grado I= tejido rico en condrocitos, núcleos bien coloreados; grado II= pocos condrocitos, núcleos y lagunas vacías; grado III= matriz desorganizada

RESULTADOS.

El medicamento fue bien tolerado por los animales, no hubo dificultades de administración del mismo ni fue evidenciado ningún signo clínico de efecto colateral. Durante la manutención en caniles individuales los canes fueron agrupados de modo que convivieran pacíficamente, tuviesen libre movimiento en el recinto y acceso al sol. Los datos de evaluación clínica post-operatoria (Tabla 1) demostraron que hubo progresiva mejora en la deambulaci3n, la misma fue m1s r1pida en los animales tratados con Osteocart 70 CuZn en los diferentes periodos de observaci3n.

Tabla 1: Resultados de evaluaci3n cl1nica de canes conforme al grado de deambulaci3n de cada grupo en relaci3n al periodo evolutivo, despu3s de la trocleoplastia por ablaci3n.

	7 DIAS	15 DIAS	21 DIAS	28DIAS	35 DIAS	42 DIAS	49 DIAS
GC	III* (4**) IV (2)	III(4) IV (2)	IV (3) V (3)	IV (2) V (4)	IV (2) V (4)	IV (2) V (4)	IV (1) V (5)
GTO30	III(3) IV(3)	IV (3) V (3)	V (5) IV (1)	V (6)	V (6)		
GTO60	III(2) IV (4)	IV (1) V (5)	IV (1) V (5)	IV (1) V (5)	IV (1) V (5)	V (6)	V (6)
GTO90	IV (3) III(3)	IV(2) V (4)	IV (2) V (4)	IV (2) V (4)	IV (2) V (4)	IV (2) V (4)	IV (2) V (4)

GC: grupo control

GTO30: tratamiento con Osteocart 70 CuZn, por 30 d1as.

GTO60: tratamiento con Osteocart 70 CuZn, por 60 d1as.

GTO90: tratamiento con Osteocart 70 CuZn, por 90 d1as.

*Grado de ambulaci3n conforme TUDURY & RAISER (1985).

** Nro. de canes relacionado al grado de deambulaci3n en el periodo.

El examen macrosc3pico de las articulaciones demostr3 en los animales controles que a los sesenta d1as de evoluci3n el 1rea articular estaba irregular, con tejido enrojecido sin revestimiento cartilaginoso. A los 90 d1as la articulaci3n mostraba su superficie central de color ceniciento circundada por un 1rea rosada y retraida con dep3sito de tejido adiposo en un tercio de la superficie lesionada (Fig. 1)

En los animales tratados con precursores de GAGS despu3s de los 30 d1as la superficie lesionada se present3 lisa y brillante, pudiendo ser evidencia macrosc3pica de tejido cartilaginoso. A los 60 d1as de evoluci3n ya se constat3 presencia de tejido cartilaginoso recubriendo 1/3 de la lesi3n en cuatro canes (Fig.2 y 3) y 2/3 en los otros dos. A los 90 d1as la superficie articular estaba revestida de un tejido semejante a cartilago cubriendo el 75% de la superficie lesionada en 5 canes (Fig. 3) y sin evidencia de cartilago en uno. En ese el l1quido sinovial tena coloraci3n enrojecida. El l1quido sinovial estaba amarillento en un can testigo a los 60 d1as, en los dem1s estaba claro con aspecto semejante a la articulaci3n contralateral.

DISCUSIÓN.

Modelos experimentales que reproduzcan signos clínicos y alteraciones patológicas semejantes a las que ocurren naturalmente en una enfermedad articular degenerativa no existen. La técnica de sulcoplastia por resección fue seleccionada para probar los efectos de precursores de GAGS debido a la frecuencia de luxaciones patelares de grado 3 y 4 que requieren profundizar el surco troclear conforme a lo descrito por ARNO CZKY & TARVIN (1990) Y VASSEUR (1993). Esta técnica resulta en una lesión articular extensa facilitando la evaluación de la capacidad regenerativa o de reparación.

Comparando la evolución clínica de los canes testigos con aquellos tratados con Osteocart 70 CuZn se observa que en los tratados la recuperación fue más rápida. Ese dato permite teorizar que los aminoácidos y los minerales que componen el medicamento elevan el tenor de GAGS y proteoglicanos, ya que son sus precursores, como citan ALWAN et al. (1990) y BANKS (1992), confieren efecto antiinflamatorio y analgésico, al interferir con los componentes de la inflamación conforme describieran CLARK (1991) y RASHMIR-RAVEN et al. (1992) favoreciendo, así, la deambulacion más precoz. Ese efecto parece extenderse a lo largo del proceso de reparación lo que se justificaría por la progresiva recuperación de la capacidad amortiguadora del cartílago articular.

Los datos presentados en la Tabla 1 demuestran, ya en la segunda semana del postoperatorio una diferencia sensible entre los animales del grupo control y el tratado en cuanto al grado de recuperación. Ese resultado supera las expectativas, toda vez que según Resburgo et al. (1980) se necesita por lo menos 30 a 60 días de tratamiento para observar mejoría clínica en los casos de artrosis.

El relleno de la erosión articular denota reposición de hueso subcondral y proliferación en la superficie de tejido con característica de cartílago. Esa proliferación fue significativamente superior en los animales que recibieron Osteocart 70 CuZn, como demuestran las figuras 2, 3b y 3c.

Como todos los animales fueron alimentados con ración comercial balanceada, por lo tanto conteniendo las necesidades básicas, no queda duda que una suplementación con precursores específicos acelera el proceso regenerativo o de reparación, lo que deberá ser comprobado por estudio histológico. Aunque Nakajima et al. 1998 cita que las lesiones articulares son reparadas por tejido fibrocartilaginoso, cuando es estimulada la síntesis de proteoglicanos y glicosaminoglicanos por factores de crecimiento; el aspecto macroscópico observado, principalmente en las muestras a los 90 días de evolución, es de cartílago. La presencia de surcos rosados en los bordes de la lesión, corroborada a los 90 días, concuerda con Tripel y Mankin (1993) en cuanto a la dificultad de cicatrización del tejido articular, debido a que es un tejido avascular y la reacción inflamatoria, mediada por vasos sanguíneos, se inicia en tejido subyacente, o sea hueso subcondral. Por otro lado en los animales medicados con Osteocart 70 CuZn la lesión se tornó más uniforme con la evolución, de donde puede inferirse que el fármaco es también coadyuvante de osteogénesis, ofreciendo un lecho para la proliferación cartilaginosa en su superficie. Aunque necesitamos de la confirmación histológica que esta siendo procesada se puede deducir que el Osteocart 70 CuZn se comporta como un regenerador osteoarticular.

La técnica de trocleoplastia sin duda causa una lesión articular, mas no simula los efectos de la dolencia articular degenerativa. Se sabe a partir de los trabajos de Glade (1990) y Caron Et al (1991) que condrocitos provenientes de animales artríticos en cultivos presentan mayor sensibilidad a los glicosaminoglicanos que condrocitos provenientes de animales saludables.

Partiendo de esa premisa, parece probable que el tratamiento con precursores de glicosaminoglicanos ofrezca condiciones más adecuadas para la cicatrización de lesiones ulcerativas toda vez que optimizan la cicatrización de lesiones iatrogénicas de origen traumático.

La evaluación clínica no deja dudas en cuanto al efecto regenerador de Osteocart 70 CuZn en el proceso de cicatrización osteoarticular. Por estudio histopatológico se determinará

si es un proceso de reparación o de regeneración. Quién sabe el Osteocart 70 CuZn sea la sustancia estimuladora de regeneración articular citada por METZSARANDA Et al (1996).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

ALWAN, W.H., CARTER, S.D., BENNETT, D., MAY, S.A., EDWARDS, G.B., Cartilage breakdown in equine osteoarthritis: measurement of keratan sulphate by an elisa system. **Res Vet Science**, v. 49, p. 56-60, 1990.

ARNOCZKY, S.P., TARVIN, G.B. Surgical repair of luxations and fractures. In: BOJRAB, M.J. **Current techniques in small animal surgery**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. p. 714-721.

BANKS, W.J. **Histologia veterinária aplicada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992. Cap. 8: tecido de sustentação - cartilagem: p. 124-136.

BUCKWALTER, J.A., ROSEMBERG, L.C., HUNSZIKER, E.B., Articular cartilage: composition, struture, response to injury and methodos of facilitating repair. In: EWING, J.W. **Articular cartilage and knee joint function: Basic science and arthroscopy**. New York, Raven Press, 1990. p. 19-56.

CARON, J.P., EBERHART, W.S., NACHREINER, R., Influence of glycosaminoglycans on equine articular cartilage culture. **Am J Vet Res**, v.52, n. 10, p. 1622-1626, 1991.

CLARK, D.M., Current concepts in the treatment of degenerative joint disease, **Comp. Cont. Educ. Pract Vet.**, v. 13, n. 9, p. 1439-1446, 1991.

GLADE, M.J., Polysulfated glycosaminoglycans accelerates net synthesis of collagen and glycosaminoglycans by arthitic equine cartilage tissue and chondrocytes. **Am J. Vet Res**, v.51, p. 779-785, 1990.

KIVIRANTA, I., JURVELIN, J., TAMMI, M., SAAMANEN, A.M, HELMINEN, H.J., Microspectrophotometric quantification of glycosaminoglycans in articular cartilage sactions stained with safranin O. **Histochemistry**, v. 82, n. 3, p. 249-255, 1985.

KUETTNER, K.E., Biochemistry of articular cartilage in health and disease. **Clin Biochem**, v. 25, p. 155-163, 1992.

McDEVITT, C.A., MUIR, H., Biochemical changes in the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog. **J. Bone Joint. Surg.**, v. 58, n. 1, p. 94-101, 1976.

METSARANTA, M., KUJALA, U.M., PELLINIEMI, H., AHO, H., VUORIO, E., Evidence for insufficient chondrocytic differentiation during repair of full-thickness defects of articular cartilage. **Matrix Biol.**, v.15, n. 1, p. 39-47, 1996.

NAKAJIMA, H.; GOTO, T.; HORIKAWA, O.; KIKUCHI, T.; SHINMEI, M. Characterization of the cells in the repair of full-thickness articular cartilage defects. **Histochem. Cell Biol.** V. 109, n. 4, p. 331-338, 1998.

PIERMATTEI, D.L., GREELEY, R.G. **An atlas of surgical approaches to the bones of the dog and cat**. Philadelphia: Saunders, 1966. 132 p.

RASHMIR-RAVEN, A.M., COYNE, C.P., FENWICK, B.W., et.al. Inhibition of equine complement activity polysulfated glycosaminoglycans. **Am. J. Vet. Res.**, v.53, n.1, p. 87-90, 1992.

RESBURGO, D. O., FEITELEVICH, J., BRAHM, E.B. Artrose em caninos, nueva formulacion dirigida a favorecer el anabolismo de los mucopolisacarideos acidos del cartilago. **Publicação avulsa**, 14 p. (s.d.)

RODKEY, W.G., MCKINNEY, L.A. A review of struture, function and composition of cartilage and synovium. In: BOJRAB, M.J. **Disease mechanism in animal surgery**. 2. ed. Philadelphia: Lea & Fabiger. Cap. 94. p. 649-655, 1993.

TRIPPEL, S. B., MANKIN, H.J. Articular cartilage healing. In: BOJRAB, M. J. **Disease mechanism in animal surgery**. 2. ed. Philadelphia: Lea & Fabiger, 1993. p. 711-716.

TUDURY, E.A., RAISER, A.G. Redução da fraturas distais de fêmur de cães, empregando dois pinos de Steinmann em substituição aos de Rush. **Rev. Centro de Ciências Rurais**, Santa Maria, v. 15, n. 2, p. 141-155, 1985.

VASSEUR, P.B. Stifle joint. In: SLATTER, D. H. **Textbook of small animal surgery**. Philadelphia: Saunders, 1993. v. 2. cap 137. p. 1817-1865.

WERNER, P.R., SUSKO, I., PRANTONI, G. A. Regeneração da cartilagem articular lesada experimentalmente em cães em crescimento. **Rev. Centro de Ciências Rurais**, Santa Maria, v. 14, n.1, p. 59-72, 1984.

(Faltan fotos)

Fig. 1 Aspecto de la evolución cicatrizal de la articulación después de la trocleoplastía por ablación a los 30 días (GC 02) y a los 60 días (GC 06) de evolución postoperatoria en dos canes del grupo testigo.

Fig. 2 Aspecto de la evolución cicatrizal en dos canes medicados con Osteocart 70 Cu Zn 90 días después de la trocleoplastía. Observar la proliferación de tejido neocartilaginoso en el borde inferior (flecha).

Fig. 3 Aspecto de la superficie articular después de la trocleoplastía por ablación en canes con precursores de GAGS a los 30 días (A) 60 días (B) y 90 días (C) de evolución post quirúrgica. Observar que a los 60 días (B) el área de erosión es más profunda que a los 90 días (C).